

УДК 616.366-003.7

# Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы

Ю.Х. Мараховский

(Кафедра гастроэнтерологии и диетологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, Республиканский специализированный центр гастроэнтерологии, Минск, Республика Беларусь)

В лекции рассмотрены практические аспекты ведения пациентов с желчнокаменной болезнью на основании результатов собственных исследований автора и анализа данных литературы с акцентом на опубликованные рекомендации, согласительные материалы и рандомизированные клинические исследования. Представленные рекомендации могут быть использованы в практической работе врача при оказании медицинской помощи любого уровня. Материал лекции позволит дать критическую оценку существующих в практическом здравоохранении подходов к диагностике и лечению желчнокаменной болезни. Знакомство с лекцией поможет выбрать рациональную тактику и стратегию ведения пациентов с выделением групп риска развития желчнокаменной болезни и ее осложненного течения.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, холелитиаз.

## Наиболее важные термины

*Желчнокаменная болезнь* (ЖКБ), или холелитиаз, — это группа заболеваний, характеризующихся нарушением коллоидной дисперсности частиц желчи с их агрегацией, агрегацией и формированием так называемых желчных камней (конкрементов) в желчевыводительной системе.

*Желчный камень* — не свойственная человеку в нормальном состоянии структура или масса, организованная из плохо растворимых в желчи макромолекулярных веществ и состоящая в большинстве случаев из холестерина, которую обнаруживают в желчном пузыре или билиарном дереве.

*Калькулез* (calculosis), или камнеобразование, — процесс формирования конкрементов в

желчном пузыре, почках или других органах и тканях организма.

## Актуальна ли проблема холелитиаза сегодня?

*Оценка на основе анализа публикаций.* Проведенный нами анализ литературы по проблеме холелитиаза (система Medline и PubMed) позволил установить, что в период с 1966 по 1979 г. ежегодное число публикаций составило около 150, с 1980 по 1989 г. — 180, с 1990 по 2000 г. — 600–800, при этом основная доля публикаций (62,8%) на английском языке, около 30% — на немецком, итальянском и французском языках. Большинство публикаций (91%) — это журнальные статьи, из которых только в 5% представлены результаты клинических рандомизированных исследований. За анализируемый период времени было опубликовано 14

согласительных документа и 7 рекомендаций по ведению больных холелитиазом. Среди тем публикаций преобладают хирургические аспекты — в 25%, терапевтические аспекты рассмотрены в 14%, осложнения холелитиаза — в 12%, диагностика — в 8%, интроскопия — в 10%, этиология — в 5% и эпидемиология — в 3%. В материалах Европейских гастроэнтерологических недель в 1995 г. обнаружены 30 работ, посвященных холелитиазу, в 1996 г. — 17, в 1997 г. — 12, в 1998 г. — 22, в 1999 г. — 18.

Таким образом, анализ публикаций свидетельствует о сохраняющейся актуальности проблемы холелитиаза на протяжении последних 20 лет.

*Оценка на основе анализа эпидемиологических данных.* Базовой характеристикой является летальность. Данные о летальности при холелитиазе, полученные из официального статистического

отчета ВОЗ (WHOSIS Query Service, www.who.int), представлены в табл. 1 и 2.

В сравниваемых странах СНГ уровни летальности достоверно не различаются, при этом отмечается тенденция к более высоким показателям у женщин. Следует отметить, что в целом организация системы здравоохранения в сравниваемых странах различна.

Тенденция к увеличению летальности до значений выше средних для всех стран одинакова и начинается с возрастной группы 55–64 года. Обращают на себя внимание более высокие значения летальности в России, низкие показатели летальности на Украине в возрастной группе старше 75 лет и половая диссоциация величин летальности в Беларуси с более высокими значениями у мужчин.

Авторы из США установили, что приблизительно у 1 млн жителей этой страны ежегодно формируются желчные конкременты, при этом в США число холецистэктомий достигает 600 000 в год, что составляет приблизительно 150 холецистэктомий на 100 000 населения.

В США ежегодные затраты на медицинскую помощь при холелитиазе оцениваются более чем в 5 млрд долларов [19]. В совокупности в США ежегодно регистрируется около 10 000 летальных исходов от холелитиаза, т.е. летальность по отношению к оперированным составляет около 1,7%.

Для сравнения укажем, что в Беларуси эти показатели за 1999 г. были следующими: число холецистэктомий – 74,1 на 100 000 населения, послеоперационная летальность 1,2% и доля холецистэктомий от всех оперативных вмешательств на органах брюшной полости составила 6,9% в 1998 г. и 6,7% в 1999 г.

### Основные рубрики классификации

*Базовая классификация для практического использования.* Заболевания желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы в Международной классификации болезней и причин смерти десятого пересмотра (МКБ-10) включены в рубрики К80 – К87, собственно желчнокаменная болезнь – в рубрику К80 [2].

### К80 Желчнокаменная болезнь (холелитиаз)

К80.0 Камни желчного пузыря с острым холециститом.

К80.1 Камни желчного пузыря с другим холециститом.

К80.2 Камни желчного пузыря без холецистита

Холецистолитиаз

Холелитиаз

Колика (рецидивирующая) желчного пузыря

Желчный камень (ущемленный):

- пузырного протока,

- желчного пузыря

К80.3 Камни желчного протока с холангитом.

К80.4 Камни желчного протока с холециститом.

К80.5 Камни желчного протока без холангита и холецистита

Холедохолитиаз

Желчный камень (ущемленный):

- желчного протока без дальнейшего уточнения

- общего желчного протока

- печеночного протока

Печеночный (ая):

- холелитиаз

- колика (рецидивирующая)

К80.6 Другие формы холелитиаза.

Таблица 1

Сравнительная оценка летальности при желчнокаменной болезни (на 100 000 населения) в некоторых странах СНГ (по данным ВОЗ)

	Беларусь			Российская Федерация (1997 г.)	Украина (1998 г.)
	1996 г.	1997 г.	1998 г.		
Мужчины	1,4	1,6	1,2	1,7	1,1
Женщины	1,9	2,1	1,8	3,3	1,5

Таблица 2

Летальность при желчнокаменной болезни (на 100 000 населения) по возрастным группам в некоторых странах СНГ (представлены средние значения за 1996, 1997, 1998 гг.)

Страна	Пол	Возрастная группа, годы				
		35–44	45–54	55–64	65–74	более 75
Беларусь	Муж.	0,33	0,9	3,1	6,93	21,4
	Жен.	0,27	0,97	3,2	6,7	11,9
Россия	Муж.	0,8	0,8	2,9	10,6	23,1
	Жен.	0,6	1,3	4,1	10,5	25,4
Украина	Муж.	0,2	0,7	2,3	6,3	8,9
	Жен.	0,5	0,8	2,4	5,4	7,1

Таблица 3

Основные характеристики патогенетически обоснованных стадий  
желчнокаменной болезни

Стадия болезни	Патогенетическая основа	Основы диагностики	Принципы лечения
<b>Доклиническая</b>	Генетические факторы с нарушениями в метаболизме холестерина, желчных кислот и фосфолипидов	Генетическая диагностика литогенных генов. Определение структуры коллоидных частиц желчи и оценка печеночно-кишечной циркуляции	Не разработаны. Предлагается: формирование групп риска, урсодезоксихолевая кислота, ингибиторы дегидроксилирования первичных холатов в пище, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы
<b>Клиническая</b> Физико-химическая	Нарушение коллоидной устойчивости желчи с воспалением или без него. Гипокинезия желчного пузыря	Определение везикулярности желчи и степени агломерации везикул**, литогенных индексов, кристаллов холестерина. Оценка степени выраженности воспаления. Оценка моторики	Стимуляция секреции желчных кислот; санация желчного пузыря (?)*; прокинетики; НПВС (?); лекарственная холецистэктомия
Стадия образования микролитов (5 мм и менее)	Агломерация частиц, образование кристаллоподобных структур; воспаление (?); дискинезия	Определение везикулярности, агломерации** и кристаллов холестерина. УЗИ: сладж, функция, стенка желчного пузыря. Оценка степени выраженности воспаления (?)	Стимуляция желчеотделения и секреции желчных кислот; санация желчного пузыря; прокинетики; литолиз 3 мес
Стадия макролитиаза и осложнений	Агломерация микролитов в макролиты; воспаление; дискинезия	УЗИ: камни (число, размер, локализация), функция, стенка, протоки. Рентгенологическое исследование: камни, негативность	Отбор больных для литолиза, лиготрипсии, холецистэктомии (число и размеры камней). При бессимптомной форме — ожидание, при наличии симптомов — хирургическое лечение
Стадия осложненного течения	Обтурация; дилатация протоков	УЗИ: камни, протоки, холеретическая проба. Оценка состояния печени и поджелудочной железы (желтуха, гепатит, панкреатит и т.д.)	Отбор больных для хирургического лечения

\* Знак (?) — нет достаточных данных.

\*\* Оценка состояния везикул кажется очень привлекательной для диагностики ранних стадий холелитиаза, однако для этого приходится использовать сложные физико-химические способы на основе ЯМР-спектроскопии, лазерного квазиэластического рассеяния, электронной микроскопии и ультрацентрифугирования в градиенте плотности, гельраспределительной хроматографии. Данные методические подходы в настоящее время не доступны для широкого практического применения из-за высоких экономических затрат на их реализацию. Метод обнаружения кристаллов холестерина обладает достаточно высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, что также не позволяет высказаться оптимистично в отношении такого подхода в диагностике ранних стадий холелитиаза.

### Дополнительные классификационные характеристики

По составу желчных камней. Желчные камни можно классифицировать по химическому составу. Выделяют следующие виды желчных камней: холестериновые, пигментные (черные и коричневые) и смешанные. При этом используют следующие критерии: при содержании холестерина в кон-

кременте, равном 50% от его массы или больше, такой конкремент относят к холестериновым камням, от 20 до 50% — к смешанным, меньше 20% — к пигментным. В европейской популяции и в США преобладают холестериновые камни: до 90% от всех пациентов с холелитиазом. По нашим данным, в Беларуси у 85% пациентов с желчнокаменной болезнью имеются холестериновые камни. Подвиды пигментных желчных камней

различаются по химической характеристике пигмента: в черных желчных камнях преобладают билирубинаты кальция и полимеризованный билирубин, коричневые желчные камни содержат неконъюгированный билирубин и гидролизаты фосфолипидов. Кроме того, в коричневых желчных камнях определяются остатки бактерий.

По основным патофизиологическим механизмам (холестериновый холелитиаз) (табл. 3)

По особенностям клинических проявлений (K80.1 Камни желчного пузыря с другим холециститом, K80.2 Камни желчного пузыря без холецистита). В русскоязычной литературе распространено представление о наличии типичного и атипичного вариантов проявлений заболеваний желчного пузыря (холелитиаз—K80.2 и хронический холецистит). При этом к «типичным» проявлениям относят боли в правом подреберье с иррадиацией в спину, правую лопатку, правое плечо, провокацию болей жирной и жареной пищей, а также сопутствующее им ощущение горечи во рту.

В литературе на английском языке на основании результатов исследований с вовлечением большого числа больных преобладает мнение, согласно которому холелитиаз желчного пузыря (K80.2) в большинстве случаев протекает без клинических проявлений. Так, по данным MICOL (Multicenter Italian Study of Cholelithiasis), из 33 000 больных с холелитиазом в возрасте 30–69 лет у 80% его течение бессимптомное.

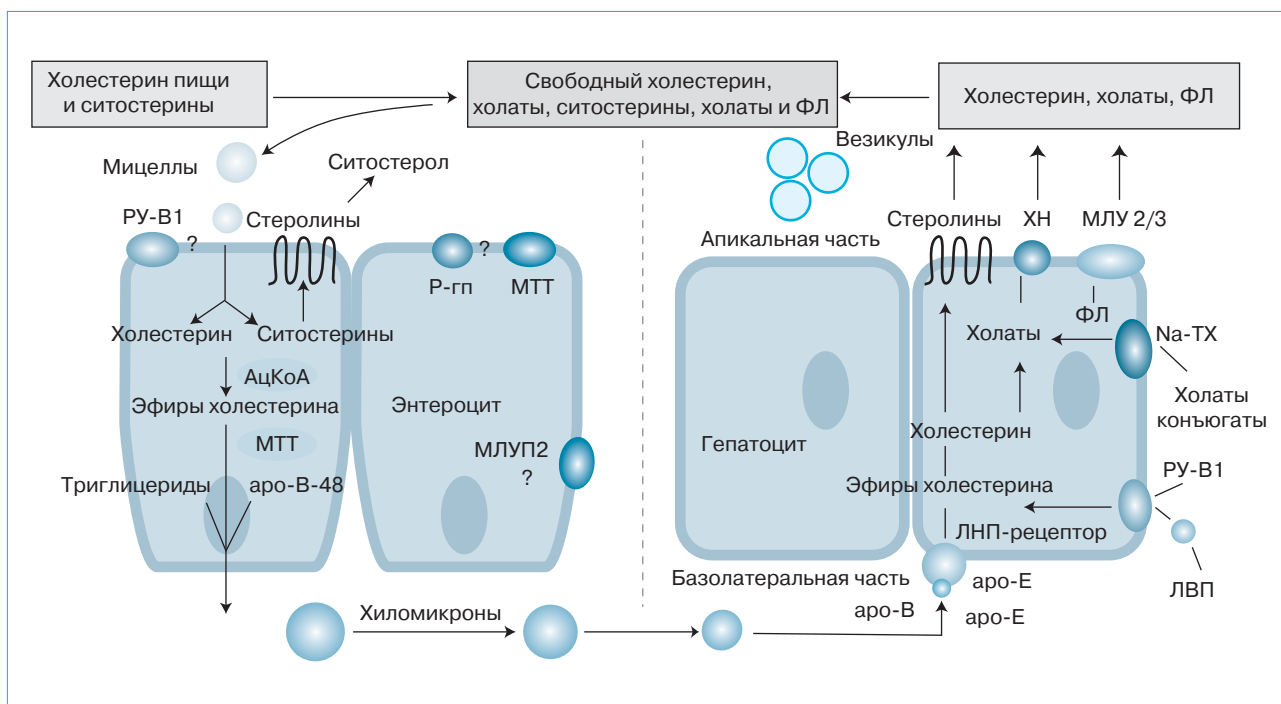
Анализ данных, имеющихся в нашем архиве (1472 пациента с холелитиазом), показывает, что у 99% лиц с холелитиазом в возрасте 20–30 лет желчные камни в желчном пузыре являются случайной находкой и в момент обнаружения типичная или специфическая симптоматика заболевания отсутствует [1]. При впервые диагностированном холелитиазе желчного пузыря только у 18% пациентов в возрасте 31–40 лет можно было заподозрить наличие желчных камней на основании клинических симптомов. В возрастной группе 41–55 лет такое подозрение было возможно у 25% пациентов, в возрастной группе старше 55 лет — только у 12%. Изучение клинических проявлений холецистолитиаза (K80.2) и хронического холецистита дало основание сделать

заключение, что у 75% пациентов нет указанных выше «типичных» проявлений и, следовательно, сами проявления не могут быть отнесены к типичным. Авторы из Нидерландов провели метаанализ публикаций по клинической симптоматике желчнокаменной болезни. Они обнаружили 24 публикации, удовлетворяющие требованиям, позволяющим провести сопоставление и анализ специфичности и чувствительности симптомов. Установлена корреляция между наличием камней в желчном пузыре и следующими синдромами: желчной коликой, иррадиацией болей и употреблением анальгетиков. При этом диагностическая значимость колики коррелировала с длительностью существования желчных камней, но специфичность и чувствительность данного синдрома оказались низкими, т.е. эти данные не подтверждают тот факт, что желчная колика характерна для желчных камней. Авторы считают, что необходимо провести анализ неспецифической для желчных камней симптоматики с целью оценки диагностической точности этих симптомов [5]. Таким образом, совершенно обоснованными являются Международные рекомендации (Программа OMGE «Euricterus») [9], в соответствии с которыми указанные выше клинические проявления относятся к диспепсии билиарного типа. Типичным проявлением холецистолитиаза считается обнаружение желчных камней при ультразвуковом исследовании, компьютерной томографии либо на вскрытии.

Таким образом, на основании клинических проявлений можно выделить два вида течения желчнокаменной болезни: бессимптомное и с клиническими симптомами. Данное заболевание в большинстве случаев протекает латентно, что является характерным признаком калькулеза желчного пузыря

без холецистита. Заметим, что при симптомной форме клинические проявления — боли в правом подреберье в сочетании с горечью во рту — позволяют установить диагноз диспепсии билиарного типа и провести необходимые исследования для получения показателей, типичных для холецистолитиаза. Исследованием первого уровня в данной ситуации является ультрасонография желчного пузыря, для которой характерны высокая специфичность (95–97%) и чувствительность (87–90%) при выявлении камней в желчном пузыре, даже если их размер не превышает 3–4 мм.

*Желчнокаменная болезнь с симптомами (K80.0 Камни желчного пузыря с острым холециститом). Билиарная (желчная) колика.* Билиарную колику в настоящее время рассматривают как проявление осложненного течения холелитиаза. В рекомендациях для врачей общей практики США указаны два варианта развития билиарной колики: при обтурации пузырного протока и/или при развитии острого холецистита [24]. При этом отмечается, что боль при билиарной колике развивается внезапно, без четко выраженных провоцирующих факторов, интенсивность ее быстро увеличивается, достигая максимума к 15-й минуте от начала болевого приступа, продолжительность которого до 3 ч. Боль может иррадиировать в межлопаточную область и правое плечо. В этих же рекомендациях дается следующая характеристика билиарной колики: «Заслуживают внимания разъяснения относительно билиарной колики. Во-первых, билиарная колика — некорректное употребление термина, потому что боль устойчивая, а не коликообразная. Во-вторых, неправильно интерпретировать боль, расположенную в эпигастрии, как не относящуюся к билиарной колике. В-третьих, непереносимость жирной пищи (про-



#### Основные этапы абсорбции и экскреции холестерина

Условные обозначения: АцКоА – ацетилкоэнзим А, холестеринацетилтрансфераза; аро – аполипопротеины; ХН – холатный насос; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП-рецептор – рецептор к липопротеинам низкой плотности; МЛУ 2/3 – фактор множественной лекарственной устойчивости; МЛУП2 – МЛУ-ассоциированный белок; МТТ – митохондриальный транспортёр триглицеридов; Na-TX – натрийзависимый ко-транспортёр холатов; Р-гп – Р-гликопротеин; ФЛ – фосфолипиды; РУ-В1 – рецептор к утилизаторам класса В, тип 1.

вокация жирной пищи) не является характерной особенностью билиарной колики». Аналогичные подходы к оценке билиарной колики имеются в рекомендациях по лечению желчных камней и заболеваний желчного пузыря Общества хирургов США (Society for Surgery of the Alimentary Tract, Inc.). Необходимо отметить, что другие формы холелитиаза (К80.3 Калькулез желчного протока с холангитом, К80.4 Калькулез желчного протока с холециститом, К80.5 Калькулез желчного протока без холангита и холецистита: холедохолитиаз, желчный камень желчного протока без дальнейшего уточнения, общего желчного протока, печеночного протока; печеночная форма холелитиаза, рецидивирующая колика) большинство гастроэнтерологов рассматривают в первую очередь как осложненное течение и прогрессирование холецистолитиаза

[43], при которых развивается обтурация желчных протоков и клинические проявления в значительном числе случаев характеризуются приступами абдоминальной боли в сочетании с желтухой или без нее.

### ОСНОВЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА

#### Холестериновые камни

*Значение транспортной системы холестерина.* Кристаллический моногидрат холестерина – главный компонент более чем 80% желчных конкрементов. Холестерин выделяется гепатоцитами в желчный каналец наряду с лецитином в форме больших униламеллярных везикул [1, 16]. Ключевым элементом, необходимым для желчной секреции везикул, является протеиновый транспортёр МЛУ3, который обеспечивает трансмембранное движение

лецитина. Заметим, что у детей с генетическим дефектом по данному белку развивается внутрипеченочный холестаз [10]. Основой формирования холестериновых камней является печеночная секреция везикул, обогащенных (насыщенных) холестерином.

Механизмы формирования самих везикул и факторы, контролирующие этот процесс, изучены недостаточно и являются предметом активного исследования. Схема абсорбции и экскреции холестерина показана на рисунке.

В просвете желудочно-кишечного тракта пищевой холестерин совместно с ситостеринами освобождается под действием панкреатической липазы и солибилизируется холатами (желчными кислотами), переходя в мицеллярную форму. Мицеллы абсорбируются на апикальной поверхности энтероцитов, как и стеролы, совместно с фосфоли-



пидами (ФЛ), транспортируются трансцеллюлярно при возможном участии белков типа РУ-В1 или стеролинов. Желчные кислоты не участвуют в трансцеллюлярном транспорте и абсорбируются в подвздошной кишке, чем обеспечивается энтерогепатическая циркуляция холатов. В пределах энтероцита холестерин реэстерифицируется (АцКоА) и при участии транспортера (МТТ) упаковывается в хиломикрон совместно с ФЛ, триглицеридами и аполипопротеином (аро-В-48). Печень поглощает хиломикроны и метаболизирует холестерин с образованием холатов и последующей экскрецией холестерина совместно с холатами и ФЛ в виде везикул при участии протеинового транспортера холатов (МЛУ2/3). Нехолестериновые стеролы (ситостерины) быстро выделяются печенью в желчь стеролинами.

*Генетическая основа.* Разнообразие факторов, способствующих увеличению билиарной секреции холестерина, предполагает разнообразие факторов формирования холестериновых камней. Суммарный печеночный пул холестерина обеспечивается следующими ключевыми генетическими механизмами: 1) синтезом *de novo* НМГ-КоА-редуктазы; 2) поглощением холестерина из липопротеинов низкой плотности (ЛНП-рецептор), хиломикронов (аро-В, Е-рецептор) и липопротеинов высокой плотности (рецептор В1); 3) гидролизом сложных эфиров холестерина (нейтральная холестеринэстераза) (см. рисунок).

*Женский пол и ожирение.* Выход везикул в желчь дополнительно обеспечивается: 1) синтезом эфиров холестерина (ацил-КоА: холестеринацетилтрансфераза); 2) преобразованием холестерина в холаты (желчные кислоты) (холестерин-7 $\alpha$ -гидролаза, стерол-27-гидролаза); 3) синтезом и секрецией липопротеинов очень низкой плотности. Напомним, что эстрогены

увеличивают содержание холестерина в желчи через воздействие на ЛНП-рецепторы и стимулирование обратного поглощения холестерина гепатоцитами [20] (см. рисунок). Таким образом, становится понятным, почему главные факторы риска образования холестериновых камней включают женский пол, беременность и терапию эстрогенами. Ожирение, которое ассоциировано с дисрегуляцией НМГ-КоА-редуктазы и увеличенным синтезом холестерина, также ведет к повышению секреции холестерина и является хорошо известным фактором риска [35, 43].

*Этнические различия.* Таким образом, от давних представлений о генетической предрасположенности к холелитиазу на основании семейного анамнеза в настоящее время можно уверенно перейти к собственно анализу генов и предположить наличие, по крайней мере, трех генов, вовлеченных в регулирование уровня холестерина, синтез холатов и каналикулярный транспорт липидов в желчь, определяющих предрасположенность имбридных мышей к развитию у них холестериновых камней [42]. Широкие вариации таких генов отмечены у различных расовых и этнических групп: самое высокое распространение — у коренных американских индейцев, самое низкое — у африканцев, проживающих в районе пустыни Сахары, что коррелирует с эпидемиологией холестеринового холелитиаза. В недавно проведенном исследовании по изучению трех различных этнических групп в Чили обнаружено, что риск развития холестеринового холелитиаза пропорционален степени экспрессии американско-индейского гена [31]. Установлено также, что полиморфизм аполипопротеина Е (аро-Е) имеет один генетический эпитоп предрасположенности к холелитиазу и у индивидуумов с экспрессией такого эпитопа аро-Е4 отмечаются ускоренное печеночное по-

глощение холестерина липопротеидов и повышенный риск развития холестеринового холелитиаза [7].

*Коллоидное равновесие и холецистэктомия.* Желчь становится более насыщенной холестерином в результате ее концентрирования в желчном пузыре. Концентрированные холаты, лецитин и холестерин в силу своих физико-химических свойств формируют два вида частиц — смешанные мицеллы и везикулы [27], при этом более высокое сродство лецитина к формированию везикул определяет высокую степень чувствительности равновесия мицеллы—везикулы к концентрации основных липидов и прочих компонентов. При изменении молярного соотношения холестерин/лецитин до критических значений возникает так называемое перенасыщение и начинают преобладать везикулы [11, 12]. В случаях слабого насыщения равновесие сдвинуто в сторону мицелл, которые более устойчивы и не выпадают в осадок. Такие простейшие физико-химические основы позволяют достаточно четко объяснить эффективность холецистэктомии в отношении холелитиаза, т.е. редкое формирование холестериновых камней после холецистэктомии. В качестве подтверждения такой точки зрения можно привести данные, полученные при наблюдении за пациентами с билиарными стендами: желчные камни, образующиеся на самом стенде, мигрируют в общий желчный проток и растворяются [13].

*Нуклеация.* Длительное существование преимущественно везикулярных частиц в желчи сопровождается сливанием мономерных везикул с образованием мультиламеллярных и жидких кристаллов, в результате появляется возможность быстрого формирования кристаллов холестерина и выпадения агрегатов и кристаллов в осадок. Процесс образования агло-

мератов и последующего их роста ускоряется и тормозится рядом белков, находящихся в желчи. Так, апопротеин А, иммуноглобулин А (IgA) кислый  $\alpha$ -гликопротеин ингибируют образование в желчи агломератов везикул и кристаллов холестерина, в то же время как ряд муцинов, иммуноглобулин G (IgG), аминопептидазы ускоряют агломерацию [25]. Муцины слизи желчного пузыря не только ускоряют слияние везикул и начальное образование агломератов с кристаллами холестерина [32], но и формируют вязкую гель-золь-матрицу, в которой фиксируются сформированные кристаллы и агломераты, образуя вязкую желеобразную субстанцию, получившую образные названия «сладж», или «желчный ил», или «желчная замазка». Ситуация усугубляется тем, что кристаллы холестерина и агломераты сами способны стимулировать гиперсекрецию слизи слизистой оболочкой желчного пузыря [28], т.е. формируется порочный круг.

Хорошо известно, что любой воспалительный процесс сопровождается гиперсекрецией белка, слизистая оболочка желчного пузыря не является исключением, при этом гиперпродукция муцинов оказывает влияние на нуклеацию. В связи с этим отметим, что чилийские авторы, используя метод гибридизации, обнаружили присутствие рибосомальной РНК микроба из семейства *Helicobacter* у пациентов с желчными камнями в желчи и слизистой оболочке желчного пузыря. Они выдвинули предположение о возможной патогенетической роли микроба *Helicobacter bilis* в развитии хронического воспаления слизистой оболочки желчного пузыря [22], которое отмечается у 90% больных холелитиазом.

Пересыщение желчи холестерином само по себе сопровождается замедленным освобождением желчного пузыря, так как

диффузия холестерина в плазматические мембраны гладкомышечных клеток приводит к нарушению их сократительной способности [15].

**Значение кишечника.** Вторичные желчные кислоты типа дезоксихолевой кислоты (ДК) более гидрофобны, чем их первичные предшественники. Высокие концентрации ДК в желчи обуславливают увеличение риска развития холестеринового холелитиаза, причем концентрация ДК и других вторичных желчных кислот в желчи человека увеличивается с возрастом, и этим фактом может быть объяснено повышение заболеваемости холелитиазом с возрастом, особенно в пятом–восьмом десятилетии жизни [17]. Заметим, что ДК формируется в результате дегидроксилирования холевой кислоты, и этот процесс обеспечивается очень небольшой частью бактерий, обитающих в толстой кишке, такими как эубактерии и клостридии, на долю которых приходится всего 1% от всех бактерий кишечника. Установлено, что у лиц с высокими концентрациями ДК в желчи в толстой кишке содержится большое количество дегидроксилирующих бактерий, подавление которых антибиотиками сопровождается как снижением концентрации ДК в желчи, так и уменьшением ее насыщения холестерином [6].

#### **Пигментные камни**

Пигментные желчные конкременты, составляющие приблизительно 20% общего количества желчных камней, содержит кальция билирубинат наряду с другими нерастворимыми солями кальция (карбонаты, фосфаты, пальмитаты). Можно выделить два подтипа таких желчных камней: черные и коричневые.

Черные желчные конкременты образуются в результате того, что неконъюгированный билирубин взаимодействует с кальцием уже при низких кон-

центрациях, при этом формируются нерастворимые соли. Через некоторое время билирубин в таких осадках окисляется и за счет ковалентного связывания полимеризуется с образованием субстанций черного цвета. Такие полимеры билирубина нерастворимы в большинстве известных растворителях. Кроме того, еще в 1988 г. нами было показано, что в таких камнях в значительных количествах присутствуют пигменты типа порфиринов, имеющие неспаренные электроны, т.е. парамагнитные центры, в результате чего создаются условия для дальнейшей полимеризации с образованием химерных молекул, которые становятся еще более нерастворимыми.

Таким образом, факторами, способствующими образованию черных пигментных желчных камней, являются состояния с ускоренным обменом гемсодержащих веществ, прежде всего гемоглобина (гемолитические анемии), и нарушения обмена порфиринов (циррозы печени, врожденные и приобретенные порфирии) [39]. Показано, что выделение неконъюгированного билирубина с желчью увеличено у пациентов с илеоцекальной формой болезни Крона. Предполагается наличие избирательной мальабсорбции холатов при данном заболевании, которое сопровождается усилением реабсорбции неконъюгированного билирубина и таким образом приводит к образованию пигментных желчных камней [8].

Коричневые желчные конкременты образуются в ситуациях, приводящих к застою желчи в сочетании с контаминацией ее бактериями, гидролизующими конъюгированный билирубин и фосфолипиды. В результате происходит повышение концентрации билирубина и жирных кислот, достаточное для образования и преципитации плохо растворимых билирубинатов кальция и кальциевых солей жирных кислот. Такие желчные

Таблица 4

## Характеристика терапевтических возможностей лечения при симптомной форме желчнокаменной болезни [24]

Вариант лечения	Достоинства	Недостатки
Пероральная литолитическая терапия: урсодезоксихолевая кислота (урсофальк, актиголл) 8–10 мг на 1 кг массы тела в сутки	Эффективность лечения 30–90% с нулевой летальностью	В 50% рецидив возможен только при некальцинированных камнях размером менее 5 мм, симптомы персистируют в течении 6 нед, длительность литолиза достигает 24 мес
Контактный литолиз: метил-tertбутиловый эфир/п-пропил-ацетат	Эффективность 50–90%	В 70% случаев возникают рецидивы, описано развитие гемолиза, нефротоксического синдрома, тяжелых дуоденитов
Экстракорпоральная литотрипсия	Эффективность 70–90%, летальность 0,1%	В 70% случаев возникают рецидивы; не поддерживается FDA*; возможна только при наличии опытного специалиста и специального оборудования, только при наличии единичного камня размером не более 20 мм и только при функционирующем желчном пузыре

\* FDA – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (США)

камни чаще всего образуются в области послеоперационных стриктур желчных протоков, на шовном материале, в кистах общего желчного протока. Сопутствующий воспалительный процесс сопровождается гиперпродукцией слизи и ускоряет формирование конкремента [8]. Н. Higashijima и соавт. [26] обнаружили, что в дополнение к бактериальным глюкуронидазам в стерильной желчи человека может происходить осаждение комплексов неконъюгированного билирубина с холестерином, жирными кислотами и гликопротеидами муцина; строение полученных осадков, по данным электронной микроскопии, имело характерные черты коричневых желчных камней.

### Диагностика желчнокаменной болезни

С учетом значительного числа случаев бессимптомного течения холелитиаза в диагностике существенное значение приобретают инструментальные методы. Отметим, что желчные камни, насыщенные кальцием, могут быть об-

наружены при обзорной рентгенографии брюшной полости. Из рентгенологических методов оральная холецистография, хотя ее стали использовать значительно реже после внедрения ультразвукового метода, все же является рациональной при динамическом наблюдении за процессом растворения и позволяет получить детальные данные о размерах желчного пузыря и находящихся в нем конкрементов. Приоритет, как известно, имеет ультразвуковое исследование, чувствительность которого при обнаружении желчных камней составляет 85–90% специфичность – более 95%.

При возникновении подозрений на наличие камней в желчных протоках необходима холангиография, которая является наиболее точным методом. В течение десятилетий для этого используют эндоскопическую ретроградную холангиографию, значительно реже – чрескожную, которая в диагностике не имеет преимуществ. В последние годы для получения изображения желчных протоков стали использовать ядерный магнитный

резонанс (ЯМР), при этом единодушно отмечаются высокие специфичность и чувствительность ЯМР-холангиографии, достигающие 99%. Кроме того, достоинствами ЯМР-холангиографии являются получение качественного изображения паренхимы печени, ее сосудистой сети и внутренних органов в сочетании с неинвазивностью [23], поэтому в случае возникновения подозрения на наличие камней в желчных протоках предлагается прежде всего использовать ЯМР-холангиографию [4]. Эндоскопическая ультрасонография также характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике камней в желчном пузыре и общем желчном протоке [34]. При диагностике развившегося острого холецистита считается наиболее целесообразным проведение холесцинтиграфии с производными иминодиацетатов, меченных  $^{99m}\text{Tc}$  (IDA-агенты) [36], чувствительность которой высокая – 90%, но специфичность значительно ниже, поэтому ложноположительные результаты наблюдаются чаще, чем ложноотрицательные. Ложнополо-



Таблица 5

## Основные факторы риска развития желчнокаменной болезни

Возраст	Пожилой** и старческий*
Пол	Женский
Лекарства	Производные фибратов, контрацептивные стероиды, эстрогены в период менопаузы, прогестерон, октреотид и его аналоги, цефтриаксон
Этническая принадлежность	Индейцы племени пима, жители государств, расположенных на Скандинавском полуострове
Анамнез	Холелитиаз у матери
Состояние питания	Ожирение, быстрое похудание, полное парентеральное питание, голодание **
Заболевания и состояния	Беременности (множественные), болезнь Крона, гипертриглицеридемия, сахарный диабет, хронический гемолиз*, циррозы печени*, инфекция билиарной системы*, дуоденальные и холедохальные дивертикулы**, стволовая ваготомия, резекция желудка, гиперпаратиреозидизм, низкий уровень холестерина и липопротеинов высокой плотности

\* Риск образования пигментных камней.

\*\* Риск образования холестериновых и пигментных камней.

жительные результаты отмечают при несоблюдении правил подготовки больного (после приема пищи или длительного голодания), у пациентов с алкогольной болезнью печени [3]. Для уменьшения частоты ложноположительных результатов рекомендуется повторение холесцинтиграфии через 4 ч или более. Таким образом, холесцинтиграфию можно считать скорее методом, позволяющим исключить наличие острого холецистита, чем методом подтверждения такого диагноза [30].

### Лечение желчнокаменной болезни

Тактика ведения пациентов с бессимптомными формами определена как тактика ожидания с исключением воздействия факторов, провоцирующих развитие осложнений, и определением групп риска, при которых производят хирургическое лечение. Возможные варианты терапевтического лечения симптомной формы, их достоинства и недостатки представлены в табл. 4. В настоящее время основным методом лечения желчнокаменной болезни остается хирургический, причем при неосложненных формах в развитых странах мира

в 90% случаев производят лапароскопические операции.

Противопоказаний к проведению лапароскопической холецистэктомии немного. Так, в рекомендациях для врачей общей практики США значатся следующие: 1) высокий риск неблагоприятного эффекта общей анестезии; 2) признаки перфорации желчного пузыря и/или перитонита; 3) гигантские камни (более 50 мм); 4) наличие цирроза печени и/или портальной гипертензии, выраженной коагулопатии, подозрение на опухоль желчного пузыря; 5) последний триместр беременности. Высокая эффективность и достаточная безопасность лапароскопической холецистэктомии обеспечили широкое использование хирургического лечения желчнокаменной болезни, и до настоящего времени оно является доминирующим, вытесняя медикаментозное лечение.

### Профилактика желчнокаменной болезни

*Возможности немедикаментозной профилактики холелитиаза.* В профилактике желчнокаменной болезни в популяции существенное значение имеет объективная и правильная

оценка факторов риска развития холелитиаза (табл. 5).

Выше уже упоминались генетические факторы риска развития желчнокаменной болезни (простое доминирование литогенных генов, ферментативные дефекты синтеза солюбилизаторов и экскреции холестерина), однако в настоящее время их в клинической практике не используют, в связи с чем требуются дальнейшие исследования.

С практической точки зрения весьма важными факторами риска являются так называемые управляемые факторы, прежде всего такие, как ожирение и/или избыток массы тела и использование низкокалорийных диет или голода для редуцирования массы тела. В этом отношении особого внимания заслуживают работы, опубликованные в последние 2–3 года. Так, в США в течение 10 лет (1986–1996 гг.) проводили исследование с использованием большой выборки [21]. Установлено, что риск развития ЖКБ наряду с гипертензией, сахарным диабетом и ИБС возрастает по мере увеличения степени ожирения, при этом ИМТ более 35 увеличивает риск в 20 раз как у женщин (относительный риск 17,0), так и у мужчин (относительный

риск 23,4). Более того, у женщин с ИМТ в пределах 25–29,9 (избыток, но не ожирение) также повышен риск развития ЖКБ (относительный риск 1,7). На основании результатов такого исследования можно сделать вывод, что для снижения степени риска развития ЖКБ ИМТ необходимо поддерживать на уровне 19,5–21,9 как у мужчин, так и у женщин.

Указывается на повышение риска развития ЖКБ в 5–6 раз при наличии избыточной массы тела и отмечают, что именно у таких лиц использование низкокалорийных диет уменьшает риск развития холелитиаза на 12–15% в течение первых 12 нед использования редуцирующей диеты и на 30–35% в последующие 18 мес. Основными факторами риска при использовании редуцирующих диет авторы считают уменьшение массы тела более чем на 24% от первоначальной, скорость уменьшения массы тела на 1,5 кг и более за неделю, применение диет с очень низкой общей калорийностью, не содержащих жир [18].

Проведенное в США исследование с вовлечением значительного числа испытуемых (45 813 человек), находившихся под наблюдением 10 лет, показало, что уменьшение физической активности повышает риск развития симптомной формы ЖКБ. Так, в группе лиц, которые проводят за просмотром телевизора 40 ч в неделю и более, риск развития симптомной формы холелитиаза был в 2 раза выше, что сочетается с увеличением риска в возрастной группе старше 65 лет. Авторы пришли к выводу, что, модулируя физическую активность, в 34% случаев можно уменьшить риск развития симптомной формы ЖКБ, для чего необходимо выполнять физические упражнения не менее чем по 30 мин в день 5 дней в неделю [29].

*Возможности медикаментозной профилактики холелитиаза.* Установлено, что у

пациентов, которым проводили хелотерапию с целью растворения желчных камней, при продолжении противорецидивной поддерживающей терапии УДХК в дозе 250–300 мг в день риск рецидива уменьшался в 2 раза на протяжении 7 лет [41]. В случаях использования УДХК в суточной дозе 600 мг при похудании с использованием формулы жидкого питания [37] или при наложении желудочного анастомоза [40] при наблюдении в течение 4 мес возникновение желчных камней отмечено в 3% случаев по сравнению с 20% в группе больных, которым не проводили терапию УДХК. Обнаружено также снижение частоты формирования желчных камней у пациентов, находившихся на длительном парентеральном питании, при дополнительном введении им холецистокинина [38]. В экспериментах на животных установлено, что нестероидные противовоспалительные средства обладают способностью уменьшать частоту формирования желчных камней, однако эти данные не получили подтверждения в клинических рандомизированных исследованиях [33].

*Перспективы.* В настоящее время начали использовать новые стратегии профилактики желчных камней. Вещества, оказывающие ингибирующее действие на концентрирование желчи в желчном пузыре, фактически выполняют химическую холецистэктомию и представляют собой многообещающие препараты для профилактики холелитиаза. Другое перспективное направление – создание невсасывающихся химических веществ с ингибирующим действием на дегидроксилирование первичных холатов в кишечнике, в результате чего появляется возможность уменьшать литогенность желчи. Такое направление может быть реализовано путем введения этих агентов в питание или использования соответствующих нутрицевтиков. Многообещающим направлением

является также использование ингибиторов синтеза холестерина в печени типа ингибиторов НМГ-КоА-редуктазы для предотвращения образования холестериновых желчных камней [14].

Как следует из представленных данных, первичная профилактика ЖКБ имеет социальное значение и связана с такими общими проблемами, как планирование беременности, улучшение социально-экономического статуса, рациональное снижение массы тела, индивидуализация медикаментозного лечения ряда заболеваний и т.д. В медицинском отношении первичная профилактика предполагает сделать акцент на выделении групп риска развития холелитиаза на основании сочетания факторов риска, включая наличие патогенетических факторов формирования болезни.

Вторичная профилактика предполагает предупреждение развития осложненных заболеваний, и при холелитиазе ключевыми моментами такой профилактики является рациональное взаимодействие терапевта и хирурга и формирование групп пациентов, у которых выявлены неблагоприятные прогностические факторы. Такое взаимодействие строится на основе согласованных представлений о формировании групп пациентов, у которых имеются показания к хирургическому или терапевтическому лечению. Чрезмерный радикализм, как и консерватизм, тактики ведения пациентов с холелитиазом представляет опасность для индивидуального прогноза и прогноза общепопуляционного плана.

## Заключение

Достижения в расшифровке патофизиологии холелитиаза позволили составить более четкое представление об основных механизмах формирования желчных камней, но заметного

прогресса в развитии диагностических технологий распознавания ранних стадий холелитиаза, к сожалению, не отмечается. Хотя убедительно продемонстрировано действие урсодезоксихолевой кислоты, широко распространенная литолитическая тера-

пия желчных камней не получила. С развитием малотравматичных вариантов хирургического лечения холелитиаза использование хенотерапии уменьшается. В перспективе еще предстоит разработать методы эффективной первичной профилактики

желчнокаменной болезни и диагностики ее ранних стадий. Существенной практической необходимостью является создание согласительных рекомендаций по взаимодействию интернистов и хирургов на национальном уровне в странах СНГ.

### Список литературы

1. *Мараховский Ю.Х.* Желчнокаменная болезнь: на пути к диагностике ранних стадий // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1994. — Т. IV, № 4. — С. 6–25.
2. Международная классификация болезней (десятый пересмотр). — Женева: ВОЗ, 1995.
3. *Balon H.R., Fink-Bennett D.M., Brill D.R.* et al. Procedure guideline for hepatobiliary scintigraphy // J. Nucl. Med. — 1997. — Vol. 38. — P. 1654–1657.
4. *Barish M.A., Yucel E.K., Ferrucci J.T.* Magnetic resonance cholangiopancreatography // New Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 258–264.
5. *Berger M.Y., van der Velden J.J., Lijmer J.G.* et al. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review // Scand. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 35. — P. 70–76.
6. *Berr F., Kullak-Ublick G.A., Paumgartner G.* et al. 7- $\alpha$ -dehydroxylating bacteria enhance deoxycholic acid input and cholesterol saturation of bile in patients with gallstones // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 111. — P. 1611–1620.
7. *Bertomeu A., Ros E., Zambon D.* et al. Apolipoprotein E polymorphism and gallstones // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 111. — P. 1603–1610.
8. *Brink M.A., Slors J.F., Keulemans Y.C.* et al. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116. — P. 1420–1427.
9. *De Dombal F.T.* Telegastro. Computer programm software 1993–1994. Leeds / UK.
10. *De Vree J.M., Jacquemin E., Sturm E.* et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 282–287.
11. *Carey M.C.* Overview of the pathogenetic events in biliary stone formation // Current Topics in Gastroenterology and Hepatology / Eds *G.N.J. Tytgat, M. van Blankenstein.* — New York: Thime Medical Publication Inc., 1990. — P. 394–402
12. *Carey M.C., Cohen D.E.* Biliary transport of cholesterol in vesicles, micelles and liquid crystals in bile acids and the liver // Falk Symposium 45 / Eds *G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok, P.A Lancaster.* MTP Press, Ltd. 1988.
13. *Chan A.C., Ng E.K., Chung S.C.* et al. Common bile duct stones become smaller after endoscopic biliary stenting // Endoscopy. — 1998. — Vol. 30. — P. 356–359.
14. *Chapman B.A., Burt M.J., Chisholm R.J.* et al. Dissolution of gallstones with simvastatin, an HMG CoA reductase inhibitor // Dig. Dis. Sci. — 1998. — Vol. 43. — P. 349–353.
15. *Chen Q., Amaral J., Biancani P., Behar J.* Excess membrane cholesterol alters human gallbladder muscle contractility and membrane fluidity // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116. — P. 678–685.
16. *Crawford J.M., Mockel G.M., Crawford A.R.* et al. Imaging biliary lipid secretion in the rat: ultrastructural evidence for vesiculation of the hepatocyte canalicular membrane // J. Lipid. Res. — 1995. — Vol. 36. — P. 2147–2163.
17. *Einarsson K., Nilsell K., Leijd B., Angelin B.* Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver // New Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 313. — P. 277–282.
18. *Erlinger S.* Gallstones in obesity and weight loss // Europ. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. — 12. — P. 1347–1352.
19. *Everhart J.E.* Gallstones in Digestive Diseases in the United States: Epidemiology and Impact. Edited by Everhart.
20. *Everson G.T., McKinley C., Kem F. Jr.* Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 87. — P. 237–246.
21. *Field A.E., Coakley E.H., Must A.* et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period // Arch. hitem. Med. — 2001. — Vol. 161. — P. 1581–1586.
22. *Fox J.G., Dewhirst F.E., Shen Z.L.* et al. Hepatic Helicobacter species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114. — P. 755–763.
23. *Fulcher A.S., Turner M.A., Capps G.W.* et al. Half-Fourier RARE MR cholangiopancreatography: experience in 300 subjects // Radiology. — 1998. — Vol. 207. — P. 21–32.
24. Guidelines from the American Academy of Family Physicians (AAF)/ Ahmed A., Cheung R.C., Keeffe E.B. Management of gallstones and their complications // Amer. Fam. Physician. — 2000. — Vol. 61. — P. 1673–1680, 1687–1688.
25. *Harvey P.R.C., Strasberg S.M.* Will the real cholesterol-nucleating and antinucleating proteins please stand up // Gastroenterology. — 1993. — Vol. 104. — P. 646–650.
26. *Higashijima H., Ichimiya H., Nakano T.* et al. Deconjugation of bilirubin accelerates coprecipitation of cholesterol, fatty acids, and mucin in human bile—in vitro study // J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 31. — P. 828–835.
27. *Hjelm R.P., Thiagarajan P., Alkan-Onyuksel H.* Organization of phosphatidylcholine and bile salt in rodlike mixed micelles // J. Phys. Chem. — 1992. — Vol. 96. — P. 8653–8661.
28. *Lee S.P., LaMont J.T., Carey M.C.* Role of gallbladder mucus hypersecretion in the evolution of cholesterol gallstones: studies in the prairie dog // J. Clin. Invest. — 1981. — Vol. 67. — P. 1712–1723.
29. *Leitzmann M.F., Giovannucci E.L., Rimm E.B.* et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men // Annals. Intern. Med. — 1998. — Vol. 128. — P. 417–425.
30. *Marton K.I., Doubilet P.* How to image the gallbladder in suspected cholecystitis // Ann. Intern. Med. — 1988. — Vol. 109. — P. 722–729.
31. *Miquel J.F., Covarrubias C., Villaroel L.* et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris [see comments] // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 15. — P. 937–946.

32. Nunes D.P., Afhdal N.H., Offiier G.D. A recombinant bovine gallbladder mucin polypeptide binds biliary lipids and accelerates cholesterol crystal appearance time // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 16. — P. 936–942.
33. Pazzi P., Scagliarini R., Sighinolfi D. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and gallstone disease prevalence: a case-control study // *Amer. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 1420–1424.
34. Pezzilli R., Billi P., Barakat B. et al. Ultrasonographic evaluation of the common bile duct in biliary acute pancreatitis patients: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *J. Ultrasound Med.* — 1999. — Vol. 18. — P. 391–394.
35. Shaffer E.A., Small D.M. Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease. The effect of cholecystectomy and obesity // *J. Clin. Invest.* — 1977. — Vol. 59. — P. 828–840.
36. Shea J.A., Berlin J.A., Escarce J.J. et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 154. — P. 2573–2581.
37. Shiftman M.L., Kaplan G.D., Brinkman-Kaplan V., Vickers F.F. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122. — P. 899–905.
38. Sitzmann J.V., Pitt H.A., Steinbom P.A. et al. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans // *Surg. Gynec. Obstet.* — 1990. — Vol. 170. — P. 25–31.
39. Soloway R.D., Trotman B.W. Bile pigments and jaundice / Ed. J.D. Ostrow. — New York: Marcel Dekker, 1986. — P. 581–600.
40. Sugerman H.J., Brewer W.H., Shiftman M.L. et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss // *Amer. J. Surg.* — 1995. — Vol. 169. — P. 91–97.
41. Villanova N., Bazzoli F., Taroni F. et al. Gallstone recurrence after successful oral bile acid treatment. A 12-year follow-up study and evaluation of long-term post-dissolution treatment // *Gastroenterology*. — 1989. — Vol. 97. — P. 726–731.
42. Wang D.Q., Paigen B., Carey M.C. Phenotypic characterization of lith genes that determine susceptibility to cholesterol cholelithiasis in inbred mice: physical-chemistry of gallbladder bile // *J. Lipid. Res.* — 1997. — Vol. 38. — P. 1395–1411.
43. Way L.W. Choledocholithiasis // *Gallstones* / Eds. S. Cohen, R.D. Soloway. New York: Churchill Livingstone, 1985. — P. 215–230.

## Cholelithiasis: state-of-the-art of a problem

Marakhovsky Yu.Kh.

The lecture touches upon the practical aspects of cholelithiasis management on the basis of results of own investigations and literature data, with the focus on the published guidelines, consensus agreements and randomized clinical investigations. The presented guidelines can be used in doctor's practice at any level of medical care. The lecture's data will allow to evaluate critically the approaches, existing in practical public health services in diagnostics and treatment of cholelithiasis. The lecture will help to select rational tactics and strategy of management of patients with high risk of development of cholelithiasis and its complications.

**Key words:** gall-stone disease, cholelithiasis.